

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 239/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/23078 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Mai 1999 (14.05.99)
--	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06571

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Oktober 1998 (16.10.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 48 238.4	31. Oktober 1997 (31.10.97)	DE
197 52 904.6	28. November 1997 (28.11.97)	DE
198 09 376.4	5. März 1998 (05.03.98)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMBERG, Wilhelm [DE/DE]; Schälzigweg 79, D-68723 Schwetzingen (DE). JANSSEN, Rolf [DE/DE]; C 2.20, D-68159 Mannheim (DE). HERGENRÖDER, Stefan [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 108, D-55128 Mainz (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

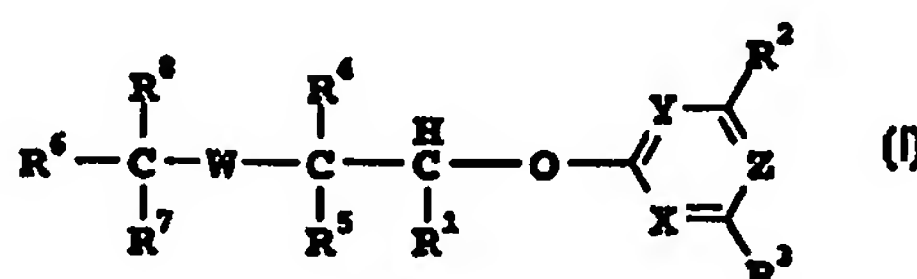
(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: NEW CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, CARRYING AMIDO SIDE-CHAINS; PRODUCTION AND USE AS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: NEUE CARBONSÄUREDERIVATE, DIE AMIDSEITENKETTEN TRAGEN, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ENDOTHELIN-REZEPTORANTAGONISTEN



(57) Abstract

The invention relates to carboxylic acid derivatives of formula (I), wherein the substituents have the meaning as commented in the description. It also relates to the production and use of same as endothelin receptor antagonists.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei die Substituenten die in der Beschreibung erläuterte Bedeutung haben, die Herstellung und Verwendung als Endothelinrezeptorantagonisten.

EV 327 048 892 US

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue Carbonsäurederivate, die Amidseitenketten tragen, ihre Herstellung und Verwendung als Endothelin-Rezeptorantagonisten

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

10 Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.

Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

20

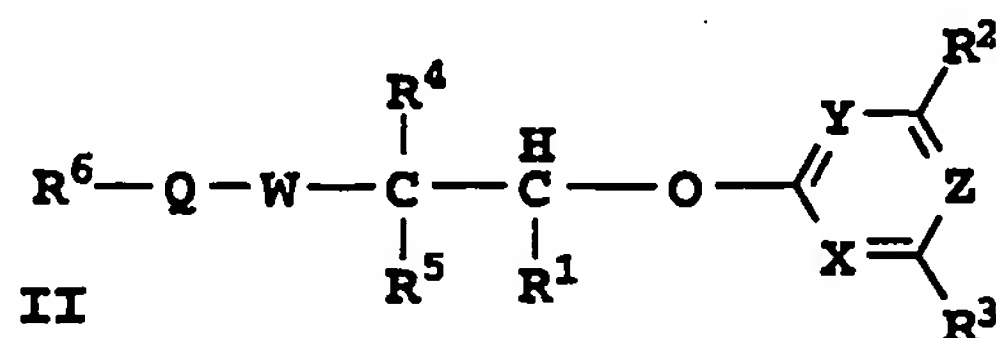
Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten involviert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose und Asthma (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996)).

Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A- und ET_B-Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Demnach sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an die beiden Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

40

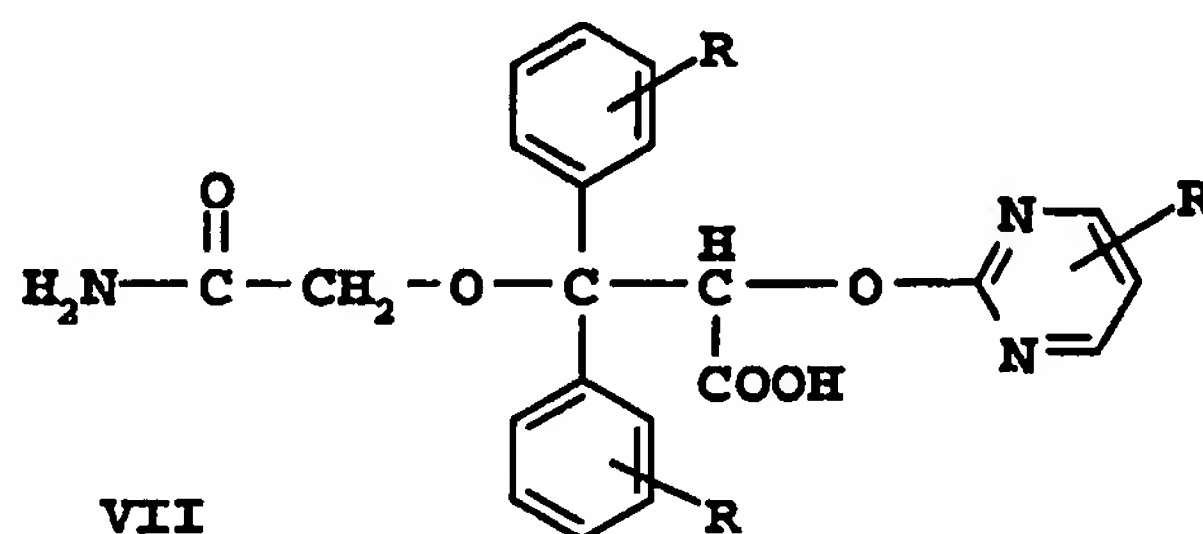
In der Patentanmeldung DE 19636046.3 wurden gemischte ET_A/ET_B-Rezeptorantagonisten beschrieben. Wichtig für diese Verbindungen ist der Spacer Q (Siehe Formel II), der in seiner Länge einer C₂-C₄-Alkylkette entspricht, und die Funktion hat, in den Verbindungen der Formel II einen definierten Abstand zwischen R⁶ und W herzustellen.

5



Weiterhin sind in der Patentanmeldung WO 97/38980 folgende Verbindungen der Formel VII als Endothelinrezeptorantagonisten beschrieben:

15



20 Als Vorteil dieser Verbindungen wird die niedrige Plasmabindung genannt.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß mittels des Spacers $\text{Q} = \text{R}^6\text{CR}^7\text{R}^8$ (siehe Formel I) in Abhängigkeit von $\text{R}^6 = \text{Amid}$ die Rezeptoraffinität und -selektivität beeinflusst werden kann. Somit können entweder ET_A -selektive, ET_B -selektive oder aber gemischte Reptorantagonisten hergestellt werden.

Als ET_A (ET_B)-spezifische Antagonisten bezeichnen wir hier solche Antagonisten, deren Affinität zum ET_A (ET_B)-Rezeptor mindestens zehnfach höher ist als ihre Affinität zum ET_B (ET_A)-Rezeptor. Bevorzugt sind solche Verbindungen, deren Affinitätsunterschied zu den beiden Rezeptoren mindestens zwanzig beträgt.

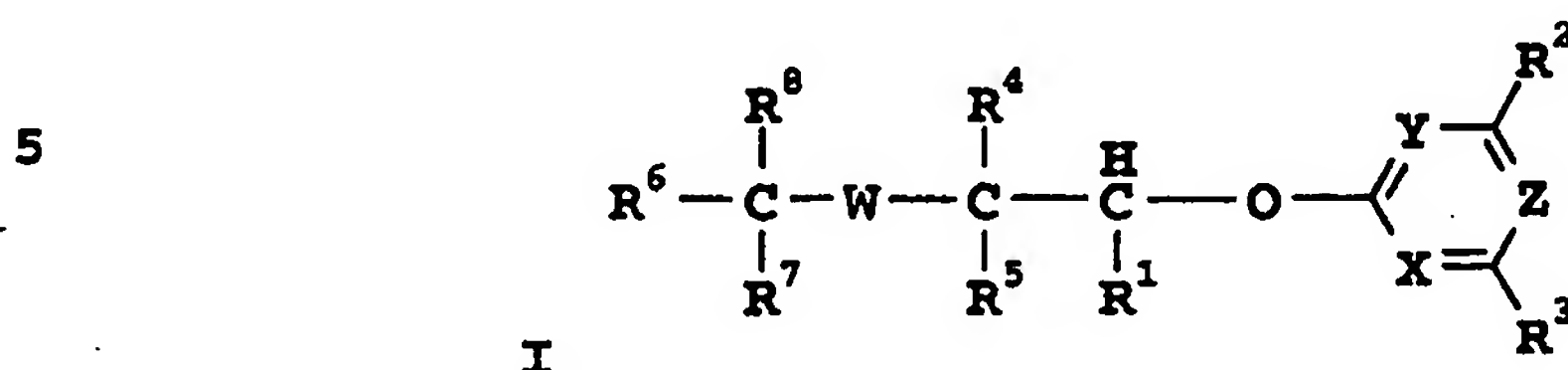
35 Gemischte Endothelinrezeptorantagonisten sind solche Verbindungen, die mit ungefähr gleicher Affinität an den ET_A und den ET_B Rezeptor binden. Ungefähr gleiche Affinität zu den Rezeptoren besteht, wenn der Quotient der Affinitäten größer 0,05 (bevorzugt 0,1) und kleiner 20 (bevorzugt 10) ist.

40

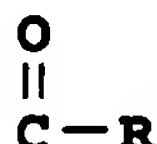
Es bestand nun die Aufgabe Verbindungen zu identifizieren, die zu einer der drei Selektivitätsgruppen gehören.

45

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



10 R¹ steht für Tetrazol oder für eine Gruppe



in der R folgende Bedeutung hat:

15

a) ein Rest OR⁹, worin R⁹ bedeutet:

20

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

25

C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl, CH₂-Phenyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

30

Eine C₃-C₆-Alkenyl - oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

35

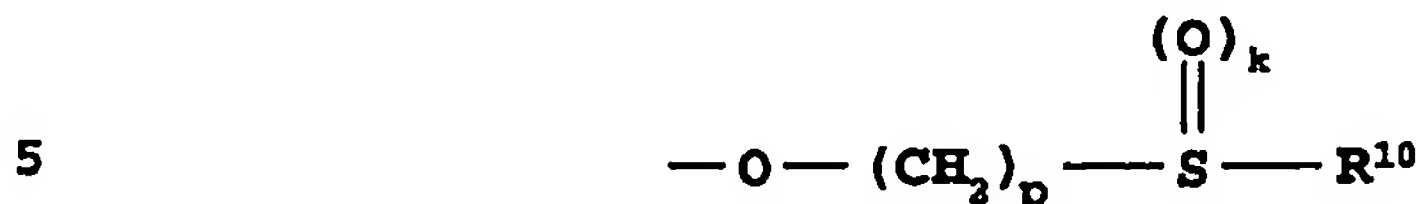
R⁹ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

40

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann.

45

c) eine Gruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R^{10} für

10

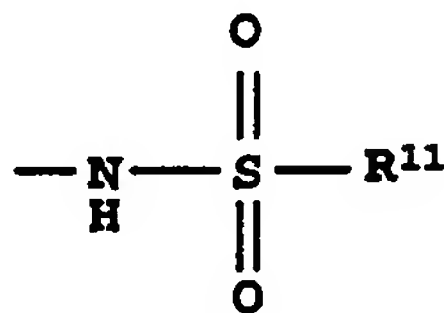
C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkynyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:

15

Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Mercapto, Amino, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$.

d) ein Rest

20



25

worin R^{11} bedeutet:

30

C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkynyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_1 - C_4 -Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

35

Phenyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Mercapto, Amino, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$

Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

40 R^2

Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, C_1 - C_4 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio, oder CR^2 ist mit CR^{10} wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

45

X Stickstoff oder Methin.

Y Stickstoff oder Methin.

5 Z Stickstoff oder CR¹², worin R¹² Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl, bedeutet oder CR¹² bildet zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen
10 durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder N(C₁-C₄-Alkyl) ersetzt sein können.

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

15 R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkylthio, oder CR³ ist mit CR¹² wie
20 unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

25 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substi-
30 tuiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder

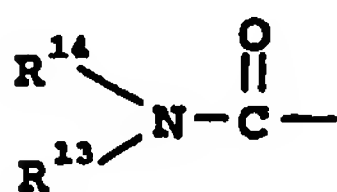
35 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

C₃-C₈-Cycloalkyl.

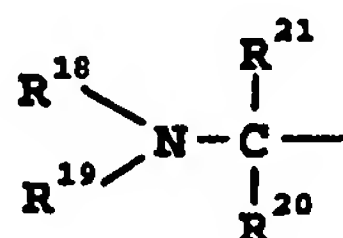
40

R⁶ eine Gruppe

45



oder



R¹³ und R¹⁴ (die gleich oder verschieden sein können):

Wasserstoff mit der Maßgabe, daß R¹³ und R¹⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sein dürfen,

5

C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Amino, Carboxamid, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Indan-1-yl, Indan-2-yl, Tetrahydronaphthalin-1-yl, Tetrahydronaphthalin-2-yl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;

20

C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy;

25

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Carboxamid, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

30

35

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C₃-C₇-Alkylenkette, die ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, und in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff oder N(C₁-C₄-Alkyl), ersetzt sein kann, wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-;

45

- oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C₃-C₇-Alkylenkette oder C₄-C₇-Alkenylenkette, die jeweils ein- bis dreifach mit C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, und an die jeweils ein Phenylring annelliert ist, der ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Hydroxy, Carboxy, Amino, Carboxamid.
- 5
- R⁷ und R⁸ (die gleich oder verschieden sein können):
- 10 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl.
- R¹⁵ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂.
- 15
- R¹⁸ Wasserstoff;
- C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkinyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Carboxy, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 20
- 25
- 30 C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl;
- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 35
- 40
- 45

- R¹⁹ C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₂-C₈-Alkenylcarbonyl oder C₂-C₈-Alkinylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;
- Benzyloxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl;
- Phenylcarbonyl oder Naphthylcarbonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- C₁-C₈-Alkylsulfonyl, C₃-C₈-Alkenylsulfonyl oder C₃-C₈-Alkinylsulfonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, wobei der genannte Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;
- C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl;
- Phenylsulfonyl oder Naphthylsulfonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio.

R²⁰ Wasserstoff;

5 C₁-C₄-Alkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Indolyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein bis dreifach
10 durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkylthio.

R²¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl.

15

W Schwefel oder Sauerstoff.

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

20 Ein Alkalimetall ist z.B. Lithium, Natrium, Kalium;

Ein Erdalkalimetall ist z.B. Calcium, Magnesium, Barium;

C₃-C₈-Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
25 Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl;

C₁-C₄-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl,
30 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

C₁-C₄-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B.
35 Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluorethoxy oder Pentafluorethoxy;

40 C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

C₂-C₄-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenyl,
45 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

C₂-C₄-Alkynyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinyl, 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-Butin-4-yl;

C₁-C₄-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy,
5 Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

C₃-C₆-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Allyl-oxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

10

C₃-C₆-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

C₁-C₄-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl-
15 thio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;

C₁-C₄-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.
20 Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl, 1-Propylcarbonyl, 1-Butylcarbonyl;

C₁-C₄-Alkoxycarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Metoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycar-
25 bonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z.B. 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl

30 C₁-C₈-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C₁-C₄-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

C₁-C₈-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C₁-C₄-Alkylcarbonyl, 1-Pentylcarbonyl, 1-Hexylcarbonyl, 1-Heptyl-
35 carbonyl oder 1-Octylcarbonyl;

C₂-C₈-Alkenylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenylcarbonyl, 1-Propen-3-ylcarbonyl, 1-Propen-2-ylcarbonyl, 1-Propen-1-ylcarbonyl, 2-Methyl-1-propenylcarbonyl, 1-Buten-1-yl-
40 carbonyl, 1-Penten-1-ylcarbonyl, 1-Octen-1-ylcarbonyl;

C₂-C₈-Alkynylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinylcarbonyl, 1-Propin-3-ylcarbonyl, 1-Propin-1-ylcarbonyl, 1-Butin-1-ylcarbonyl, 1-Pentin-1-ylcarbonyl, 1-Octin-1-yl-
45 carbonyl;

C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl, Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylcarbonyl, 4-Methylcyclohex-1-yl-carbonyl Cycloheptylcarbonyl oder Cyclooctylcarbonyl;

5 C₁-C₄-Alkylsulfonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder 2-Propylsulfonyl, 1-Propylsulfonyl, 2-Methyl-1-propylsulfonyl, 1-Butylsulfonyl;

C₁-C₈-Alkylsulfonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.
10 C₁-C₄-Alkylsulfonyl, 1-Pentylsulfonyl, 1-Hexylsulfonyl, 1-Heptylsulfonyl oder 1-Octylsulfonyl;

C₃-C₈-Alkenylsulfonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.
1-Propen-3-ylsulfonyl, 1-Propen-2-ylsulfonyl, 1-Propen-1-ylsulfo-
15 nyl, 2-Methyl-1-propen-1-ylsulfonyl, 1-Buten-1-ylsulfonyl,
1-Penten-1-ylsulfonyl, 1-Octen-1-ylsulfonyl

C₃-C₈-Alkinylsulfonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.
1-Propin-3-ylsulfonyl, 1-Propin-1-ylsulfonyl, 1-Butin-1-ylsulfo-
20 nyl, 1-Pentin-1-ylsulfonyl, 1-Octin-1-ylsulfonyl

C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl ist z.B. Cyclopropylsulfonyl, Cyclobutylsulfonyl, Cyclopentylsulfonyl, Cyclohexylsulfonyl, 4-Methylcyclohex-1-ylsulfonyl Cycloheptylsulfonyl oder Cyclooctylsulfonyl;
25

Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen
30 (sog. Prodrugs).

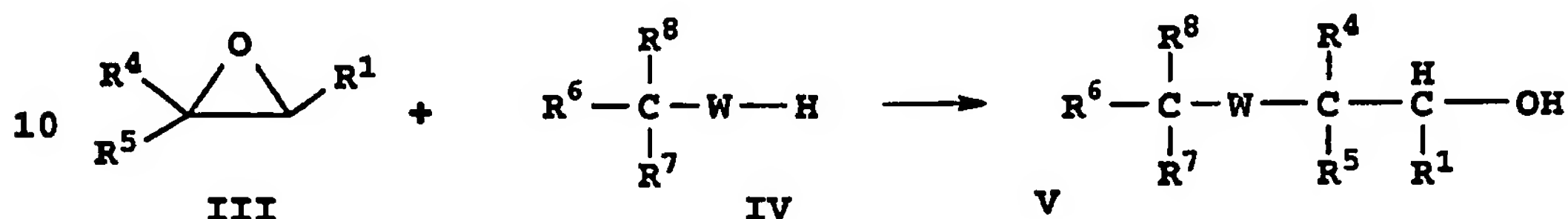
Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherr-
35 schen.

Die Verbindungen I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. III, IV und V, können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche
40 Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln,
45 insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für ET_A und ET_B Rezeptoren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als

selektive und als gemischte Antagonisten, wie sie eingangs definiert wurden.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel V, in denen W Schwefel oder Sauerstoff ist, kann wie in WO 96/11914 beschrieben, erfolgen.



Verbindungen der Formel V können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomerenreinen Verbindungen der Formel III ausgeht und sie wie in WO 96/11914 beschrieben mit Verbindungen der Formel IV umsetzt.

Weiterhin kann man enantiomere Verbindungen der Formel V erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel V eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen durchführt. Als solche Basen eignen sich z.B. 4-Chlorphenylethylamin und die Basen, die in WO 96/11914 genannt werden.

25

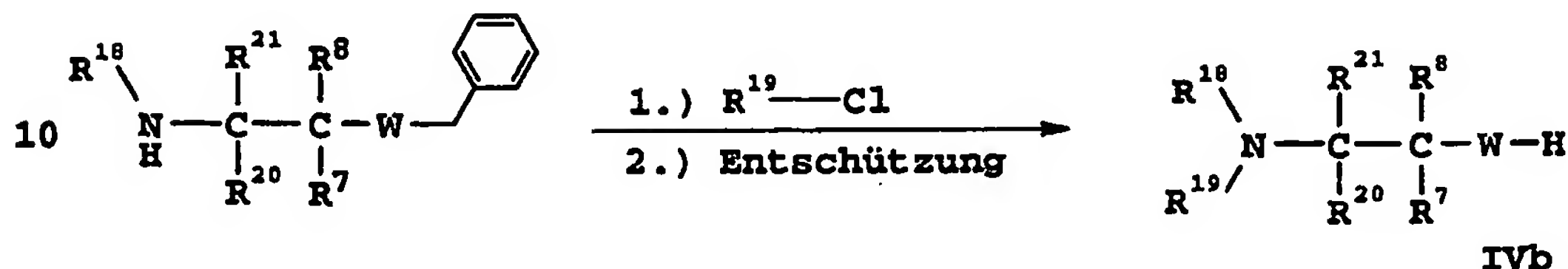
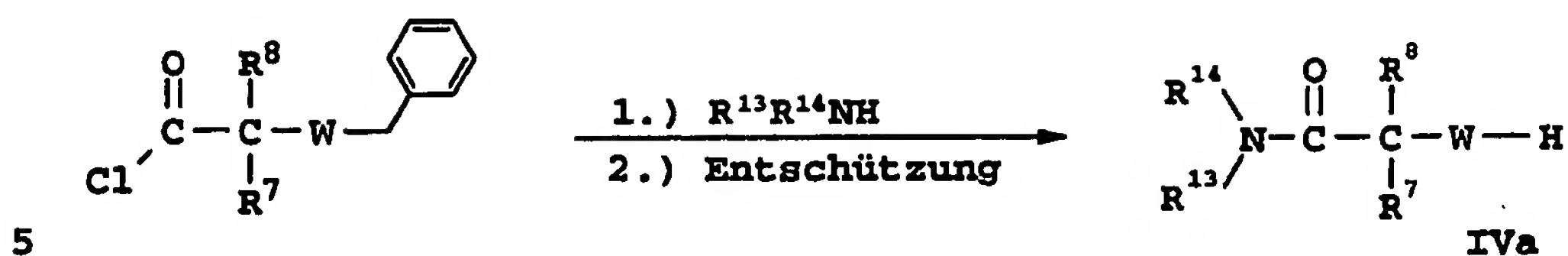
Darüberhinaus kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel V über eine sauer katalysierte Umetherung erhalten, wie dies in DE 19636046.3 beschrieben wurde.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III wurde in WO 96/11914 beschrieben, während Verbindungen der allgemeinen Formel IVa ($\text{R}^6 = \text{Amid}$) bzw. IVb ($\text{R}^6 = \text{Sulfonamid/Amid}$) entweder bekannt sind oder durch allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden können wie z.B:

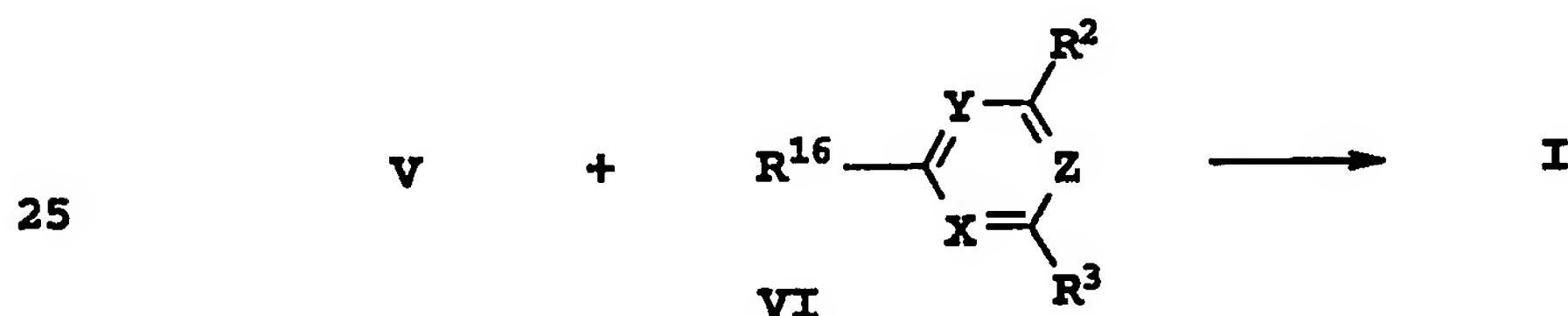
35

40

45



15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel V, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI zur Reaktion bringt.



In Formel VI bedeutet R¹⁶ Halogen oder R¹⁷-SO₂-, wobei R¹⁷ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Ferner ist mindestens eines der Ringglieder X oder Y oder Z Stickstoff. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes V bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Verbindungen des Typs I mit R¹ = COOH lassen sich auf diese Weise direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt V, in dem R¹ COOH bedeutet, mit zwei Äquivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können,

wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetra-
chlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Bei-
spiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether,
5 Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Bei-
spiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel
Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon,
Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und
Sulfolan.

10

Verbindungen der Formel VI sind bekannt, teilweise käuflich oder
können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natrium-
15 hydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkali-
metallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali-
oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,
eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alka-
liamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

20

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden,
indem man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen
der Formel I, in denen R^1 COOH bedeutet, ausgeht und diese zu-
nächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säure-
25 halogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann
mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR^9 umsetzt. Diese
Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen
und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten
in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispiels-
30 weise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in
Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids
auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch herge-
35 stellt werden, indem man von den Salzen der entsprechenden
Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in de-
nen R^1 für eine Gruppe COOM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation
oder das Equivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese
Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R-A zur Re-
40 aktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe be-
deutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebe-
nenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes
Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methyl-
sulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen
45 der Formel R-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind
bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten.
Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durch-

führen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

In einigen Fällen ist zur Herstellung der erfindungsgemäßen
5 Verbindungen I die Anwendung allgemein bekannter Schutzgruppen-
techniken erforderlich. Soll beispielsweise R^{13} = 4-Hydroxyphenyl
bedeuten, so kann die Hydroxygruppe zunächst als Benzylether ge-
schützt sein, der dann auf einer geeigneten Stufe in der Reakti-
onssequenz gespalten wird.

10

Verbindungen der Formel I, in denen R^1 Tetrazol bedeutet, können
wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate
15 der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw.
reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen
die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- R^2 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2$, $C_1-C_4\text{-Alkyl}$,
20 $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_4\text{-Halogenalkyl}$,
 $C_1-C_4\text{-Halogenalkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Hydroxyalkyl}$, oder CR^2 ist mit CR^{12}
wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring ver-
knüpft;
- 25 X Stickstoff oder Methin;
- Y Stickstoff oder Methin;
- Z Stickstoff oder CR^{12} , worin R^{12} Wasserstoff, Fluor oder
30 $C_1-C_4\text{-Alkyl}$ bedeutet oder CR^{12} bildet zusammen mit CR^2 oder CR^3
einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der
durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,
und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder
Schwefel ersetzt sein kann wie $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,
35 $-CH=CH-O-$, $-CH=CH-CH_2O-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$, $-CH=C(CH_3)-O-$,
 $-C(CH_3)=C(CH_3)-O-$, oder $-C(CH_3)=C(CH_3)-S$;

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

- 40 R^3 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2$, $C_1-C_4\text{-Alkyl}$,
 $C_1-C_4\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-Alkylthio}$, $C_1-C_4\text{-Halogenalkyl}$,
 $C_1-C_4\text{-Hydroxyalkyl}$, $C_1-C_4\text{-Halogenalkoxy}$, oder CR^3 ist mit CR^{10}
wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring ver-
knüpft;

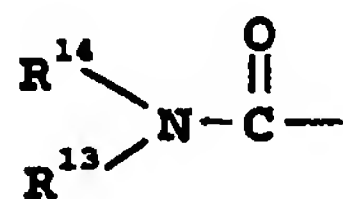
45

R^4 und R^5 (die gleich oder verschieden sein können):

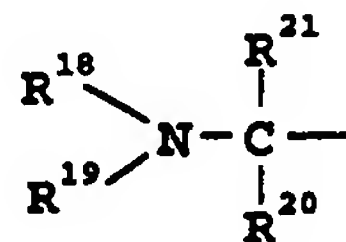
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl) oder N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder
- Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind
- C₃-C₈-Cycloalkyl;

R⁶ eine Gruppe

20



oder



- wobei das Molgewicht der Gruppen R¹³ und R¹⁴ zusammengekommen mindestens 60 betragen muß.

R¹³ und R¹⁴ (die gleich oder verschieden sein können):

- Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Amino, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder C₁-C₄-Alkylthio;
- C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy;

- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Carboxy, Hydroxy, Amino, R^{15} , C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann, durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio;
- oder R^{13} und R^{14} bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C_3 - C_7 -Alkylenkette, die ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, und in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel, ersetzt sein kann, wie $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-S-(CH_2)_2-$;
- oder R^{13} und R^{14} bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C_3 - C_7 -Alkylenkette oder C_4 - C_7 -Alkenylenkette, an die ein Phenylring anneliert ist, wie 7-aza-bi-cyclo[4.2.0]-octa-1,3,5-trien, 2,3-Dihydroindol, Indol, 1,3-Dihydroisindol, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei jeweils der Phenylring ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Hydroxy, Carboxy.
- Das Molgewicht der Gruppen R^{13} und R^{14} zusammengekommen muß mindestens 46 sein.
- R^7 und R^8 (die gleich oder verschieden sein können):
- Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl.
- R^{15} C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Carboxamid oder $CON(C_1-C_4-Alkyl)_2$.
- R^{18} Wasserstoff;
- C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_4 -Alkenyl oder C_3 - C_4 -Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy,

- C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 5 C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: C₁-C₄-Alkyl;
- 10 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Hydroxy, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy;
- 15 R¹⁹ C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₂-C₄-Alkenylcarbonyl oder C₂-C₄-Alkinylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 20 C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: C₁-C₄-Alkyl;
- 25 Phenylcarbonyl oder Naphthylcarbonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, Hydroxy, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 30 C₁-C₄-Alkylsulfonyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, wobei der genannte Arylrest seinerseits ein- bis dreifach substituiert sein kann, durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 40 C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl;
- 45 Phenylsulfonyl oder Naphthylsulfonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,

C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

R²⁰ Wasserstoff;

- 5 C₁-C₄-Alkyl, wobei diese Reste jeweils einfach substituiert sein können durch: Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Amino, C₃-C₈-Cycloalkyl, Indolyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy,
- 10 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino oder C₁-C₄-Alkylthio.

R²¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl.

W Schwefel oder Sauerstoff;

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 20 R² Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Hydroxymethyl, oder CR² ist mit CR¹² wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

X Stickstoff oder Methin;

25

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹², worin R¹² Wasserstoff, Fluor oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten oder CR¹² bildet zusammen mit CR² oder CR³

30 einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-;

35

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff

- R³ Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Hydroxymethyl, oder CR³ ist mit CR¹² wie unter Z angegeben zu
- 40 einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

- 45 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl,

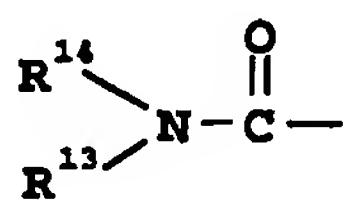
das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Halogenalkoxy; oder

- 5 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind

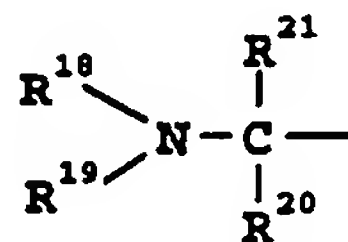
- 10 C₅-C₇-Cycloalkyl;

R⁶ eine Gruppe

15



oder



- 20 wobei das Molgewicht der Gruppen R¹³ und R¹⁴ zusammengekommen mindestens 60 sein muß.

R¹³ und R¹⁴ (die gleich oder verschieden sein können):

- 25 Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl, C₃-C₅-Alkenyl oder C₃-C₅-Alkynyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Carboxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten
- 30 Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂; C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Carboxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy;
- 35 Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, Carboxy, Hydroxy, Amino, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
- 40 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C₃-C₇-Alkylenkette, die ein- oder mehrfach substituiert
- 45 sein kann mit C₁-C₄-Alkyl und in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel, ersetzt sein kann, wie -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-,



5 oder R^{13} und R^{14} bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C_3 - C_7 -Alkylenkette an die Phenylring anneliert ist wie 2,3-Dihydroindol, Indol, 1,3-Dihydroisindol, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, wobei der Phenylring jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Hydroxy, Carboxy.

10

Die Gruppen R^{13} und R^{14} zusammengenommen müssen mindestens 5 Kohlenstoffatome enthalten.

15 R^7 und R^8 (die gleich oder verschieden sein können):

Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl.

20 R^{15} C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, $\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl), $\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, Carboxamid oder $\text{CON}(\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$.

R^{18} Wasserstoff;

25 C_1 - C_4 -Alkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy;

30

C_3 - C_8 -Cycloalkyl;

35 Phenyl, der ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, Hydroxy, R^{15} , C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy;

40 R^{19} C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy;

45 C_3 - C_8 -Cycloalkylcarbonyl;

Phenylcarbonyl oder Naphthylcarbonyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy;

C₁-C₄-Alkylsulfonyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, der seinerseits ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl;

Phenylsulfonyl oder Naphthylsulfonyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann durch: Halogen, R¹⁵, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl;

R²⁰ Wasserstoff; C₁-C₄-Alkyl.

R²¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl.

25 W Schwefel oder Sauerstoff;

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Arrhythmie, akutem/chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravasculärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und by-pass Operationen, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer. Bevorzugt sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und ACE-Hemmern. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Beta-Blockern.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Diuretika.

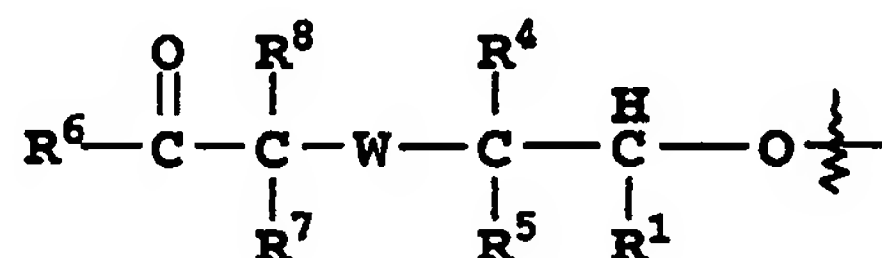
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Substanzen, die die Wirkung von VEGF (vascular endothelial growth factor) blockieren. solche Substanzen sind Beispielsweise gegen VEGF gerichtete Antikörper oder spezifische Bindeproteine oder auch niedermolekulare Substanzen, die VEGF Freisetzung oder Rezeptorbindung spezifisch Hemmen können.

Die vorstehend genannten Kombinationen können gleichzeitig oder nacheinander zeitlich abgestuft verabreicht werden. Sie können sowohl in einer einzigen galenischen Formulierung oder auch in getrennten Formulierungen eingesetzt werden. Die Applikationsform kann auch unterschiedlich sein, beispielsweise können die Endothelinrezeptorantagonisten oral und VEGF-Hemmer parenteral verabreicht werden.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen, sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

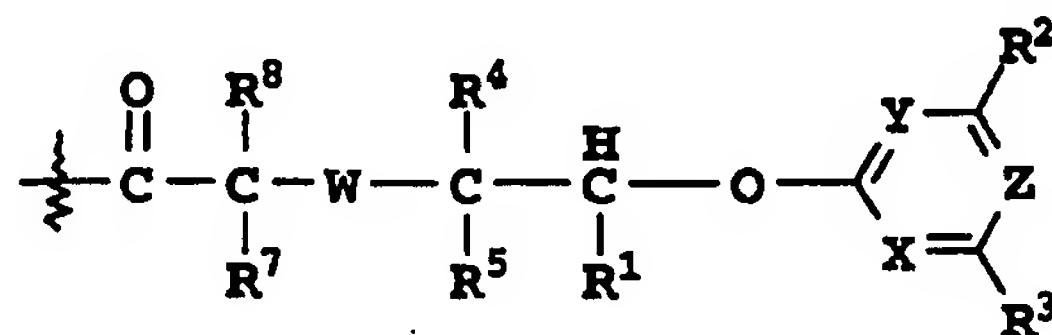
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein strukturelles Fragment der Formel



worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und W die oben genannte Bedeutung haben.

Solche strukturellen Fragmente eignen sich als strukturelle Bestandteile von Endothelin-Rezeptorantagonisten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Endothelin-Rezeptorantagonisten, bestehend aus einem strukturellen Fragment der Formel



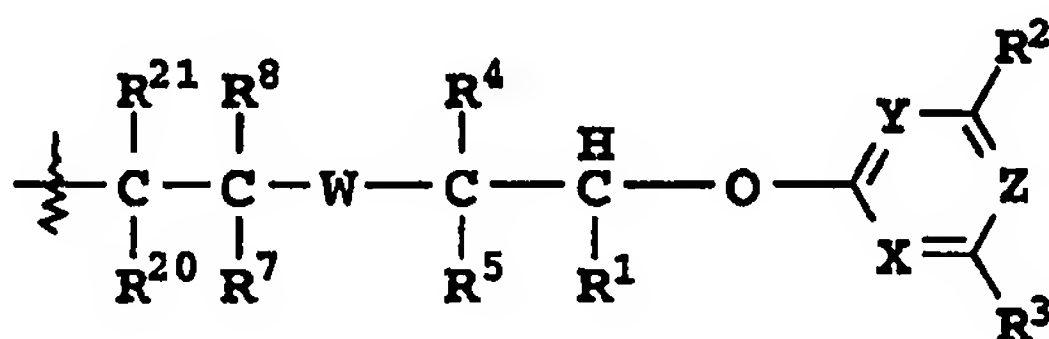
worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , W , X , Y und Z die oben genannte Bedeutung haben, kovalent verknüpft mit einer Gruppe, die ein Molekulargewicht von mindestens 30, bevorzugt 40, aufweist.

5

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind

Endothelin-Rezeptorantagonisten, bestehend aus einem strukturellen Fragment der Formel

10



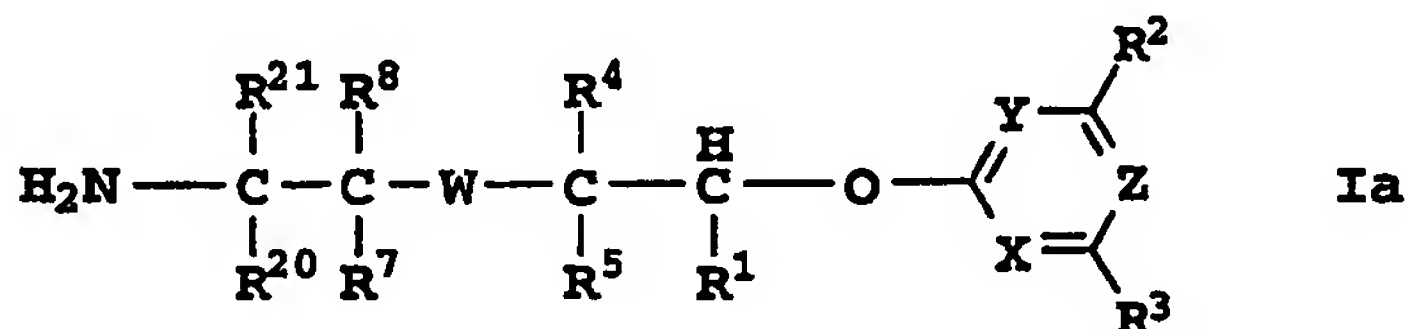
15

worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , W , X , Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, über ein N-Atom kovalent verknüpft mit einer Gruppe, die ein Molekulargewicht von mindestens 58 aufweist.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel Ia

25



30

worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{20} , R^{21} , W , X , Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

35 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A - oder ET_B -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

40 Membranpräparation

Die ET_A - oder ET_B -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F₁₂-Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10 % fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM

45 Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco, Sigma Nr P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsin-halti-

ger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt.

- 5 Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 10^8 Zellen/ml Puffer (50 mM Tris-HCL Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert (Branson Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

10 Bindungstests

- Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM $MnCl_2$, 40 mg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg
- 15 Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM $[^{125}J]$ - ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM $[^{125}J]$ - ET_3 (ET_B -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Test-substanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtra-
- 20 tion über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeits-zintillationszähler quan-
- 25 tifiziert.

Testung der ET-Antagonisten in vivo:

- Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital
- 30 narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

- In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET_1 zu
- 35 einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

- Den Testtieren wurde 30 min vor der ET_1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen
- 40 Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

p.o. - Testung der gemischten ET_A - und ET_B -Antagonisten:

- 45 Männliche 250-350g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt. 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A.

carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg, 5 Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der 10 Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen 15 oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche 20 Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen 25 Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die 35 so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

40 Beispiel 1:

2-Benzoyloxyessigsäure-di-n-butylamid

Bei -10°C wurden 5 g 2-Benzoyloxyessigsäure in 50 ml THF vorgelegt 45 und nacheinander 3 g N-Methylmorpholin und 4 g Chlorameisensäureisobutylester zugetropft. Es wurde 10 Minuten nachgerührt und dann wurden 5 ml di-n-Butylamin und weitere 3 g N-Methylmorpholin

zugegeben. Nach einer Stunde wurde der Ansatz auf 500 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 7 g eines Öls isoliert, welches gleich weiter eingesetzt wurde.

Beispiel 2:

2-Hydroxyessigsäure-di-n-butylamid

10

In 50 ml Ethanol wurden 4 g 2-Benzoyloxyessigsäure-di-n-butylamid gelöst und eine Spatelspitze Pd/Kohle zugegeben. Der Ansatz wurde 16 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, anschliessend der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 3 g eines Öls isoliert, welches direkt weiter umgesetzt wurden.

Beispiel 3:

20 2-Hydroxy-3-(N,N-di-n-butyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

Es wurden in 30 ml Methylenchlorid 1,3 g des 2-Hydroxy-essigsäure-di-n-butylamids und 1,8 g des 2,3-Epoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylesters gelöst und bei Eiskühlung eine katalytische Menge p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 24 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz auf Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, die abgetrennte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie gereinigt und es wurden 1,4 g eines Öls isoliert, welches direkt weiter umgesetzt wurden.

Beispiel 4:

35 2-Hydroxy-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

Es wurden 1,42 g des 2-Hydroxy-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester in 10 ml Dioxan und 4,8 ml 1 N Natronlauge gelöst und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 1,1 g Öl isoliert, welches direkt weiter eingesetzt wurde.

Beispiel 5:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-347)

5

In THF wurden 560 mg der 2-Hydroxy-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure vorgelegt und 63 mg Lithiumamid und 10 Minuten später 256 mg 2-Methylsulfon-4,6-dimethylpyrimidin zugegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden bei 50°C gerührt und dann mit Wasser versetzt. Mit Zitronensäure wurde die wässrige Phase angesäuert und mit Essigester wurde extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Das isolierte Produkt wurde aus Ether/n-Hexan auskristallisiert.

15

¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,20 ppm (10 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,15 (1 H, s), 4,50 (1 H, d), 4,20 (1 H, d), 3,30 (2 H, dd), 2,95 (2 H, dd), 2,35 (6 H, s), 1,55-1,00 (8 H, m), 0,95 (3 H, tr), 0,80 (3 H, tr).

20

ESI-MS: M⁺ = 533

Beispiel 6:

25 N-Propyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid

Bei 0°C wurden 5,16 g (50 mmol) N-Propylethanolamin in 70 ml Methylenchlorid vorgelegt und nacheinander 9,7 g (55 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid und 7,6 g (75 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei 0°C, ließ man auf Raumtemperatur aufwärmen, rührte eine weitere Stunde, extrahierte dann mit 1M Salzsäure und anschließend mit 2M Natronlauge. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingeeengt und der so erhaltene Rückstand (13,2 g) an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 19:1). Ausbeute: 7,4 g als Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde.

35

Beispiel 7:

40 2-Hydroxy-3-(2-(N-propyl-N-benzolsulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

In 40 ml Methylenchlorid wurden 7,3 g (30 mmol) N-Propyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzolsulfonamid und 7,6 g (30 mmol)

2,3-Epoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylesters gelöst und bei Eiskühlung 0,57 g (3 mmol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 24 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Methylen-

chlorid Verdünnt, mit 2M Natronlauge extrahiert, die abgetrennte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (12,0 g eines Öls) wurde direkt weiter umgesetzt.

5

Beispiel 8:

2-Hydroxy-3-(2-(N-propyl-N-benzolsulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

10

In 70 ml Dioxan wurden 6,0 g 2-Hydroxy-3-(2-(N-propoyl-N-benzol-sulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure-methylester (aus Beispiel 7) gelöst mit 36 ml 1M KOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde der Ansatz mit Wasser
15 versetzt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (3,3 g) wurde an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol 9:1) chromatographiert wobei
20 2,6 g Produkt erhalten wurden.

Smp: 144-146°C (aus Ether)

Beispiel 9:

25

2-(4-Methyl-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(N-propyl-N-benzol-sulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-2)

In 5 ml Dimethylformamid wurden 135 mg (5,6 mmol) Lithiumamid
30 (95%) suspendiert, auf 0°C abgekühlt, mit 0,9 g (1,9 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(N-propoyl-N-benzolsulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure, gelöst in 4 ml Dimethylformamid, versetzt und 30 min bei 0°C gerührt. Dann wurden 0,56 g (2,8 mmol) 2-Methylsulfon-4-methyl-6-methoxy-pyrimidin zugegeben, über Nacht bei
35 Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die so erhaltene organische Phase verworfen, die wässrige Phase mit Salzsäure auf pH1 eingestellt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der
40 Rückstand (1,26 g) in Ether/Heptan ausgerührt. Ausbeute 0,9 g weißer Feststoff.

ESI-MS: 606 (M+H)⁺

45

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 7,70-7,85 ppm (2 H, m); 7,20-7,55 (13 H, m); 6,25 (1 H, s); 6,15 (1 H, s); 3,9 (3 H, s); 3,50-3,75 (2 H, m); 3,20-3,50 (2 H, m); 3,00-3,15 (2 H, m); 2,30 (3 H, s); 1,35-1,55 (2 H, m); 0,75 (3 H, tr).

5

Beispiel 10:

2-Hydroxy-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

10

In 80 ml Methylenchlorid wurden 9,8 g (50 mmol) (2-hydroxyethyl)-carbaminsäure-benzylester und 12,7 g (50 mmol) 2,3-Epoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester gelöst und unter Eiskühlung 0,95 g (5 mmol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 24
15 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Methylenchlorid verdünnt, mit 2M Natronlauge extrahiert, die abgetrennte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (22,2 g Öl) wurde direkt weiter umgesetzt.

20

Beispiel 11:

2-Hydroxy-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

25

In 300 ml Dioxan wurden 22,2 g 2-Hydroxy-3-(2-benzyloxy-carbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester (aus Beispiel 10) gelöst mit 148 ml 1M KOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde der Ansatz mit Wasser
30 versetzt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (17,5 g) wurde direkt weiter eingesetzt.

35

Beispiel 12:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-32)

40

In 60 ml Dimethylformamid wurden 2,5 g (103 mmol) Lithiumamid (95%) suspendiert, auf 0°C abgekühlt, mit 15 g (34,4 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure, gelöst in 60 ml Dimethylformamid, versetzt und 30 min bei
45 0°C gerührt. Dann wurden 8,34 g (44,7 mmol) 2-Methylsulfon-4-methyl-6-methoxy-pyrimidin in 30 ml Dimethylformamid zugegeben, 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser

versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die so erhaltene organische Phase verworfen, dann die wäßrige Phase mit Salzsäure auf pH 1 eingestellt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 9:1). Ausbeute 14,0 g weißer Schaum.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 12,0-13,0 ppm (1H, br); 7,10-7,45 (16 H, m); 6,95 (1 H, s); 6,20 (1 H, s); 5,0 (2 H, s); 3,80-3,95 (2 H, m); 3,55-3,70 (2 H, m); 3,20-3,40 (2 H, m); 2,30 (6 H, s).

Beispiel 13:

15 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-amino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

Eine Lösung von 13,1 g (24,2 mmol) 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-benzyloxycarbonylamino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure in 200 ml Methanol wurde unter Verwendung von 800 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff unter Normaldruck bei Raumtemperatur über Nacht. Der Ansatz wurde mit Methanol verdünnt, um ausgefallenes Produkt zu lösen, filtriert und eingengt. Ausbeute 9,6 g weißer Feststoff.

25

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7,10-7,40 ppm (10 H, m); 6,90 (1 H, s); 6,00 (1 H, s); 3,60-3,75 (2 H, m); 2,90-3,00 (2 H, m); 2,25 (6 H, s).

30 Beispiel 14:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxybenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-62)

35 Eine Lösung von 1,0 g (2,5 mmol) 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-amino-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure in 10 ml Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur nacheinander versetzt mit 0,35 g (2,7 mmol) N-Ethyldiisopropylamin, 0,03 g (0,2 mmol) Dimethyl-aminopyridin und 0,54 g (2,7 mmol) 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid. Nach 4 Tagen rühren bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether verdünnt, mit 1M Salzsäure und 1M Natronlauge extrahiert, die vereinigten alkalischen Phasen sauer gestellt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (0,9g) an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 9:1). Ausbeute 280 mg weißer Schaum.

ESI-MS: 571 (M+H)⁺

¹H-NMR (360 MHz, DMSO): 7,10-7,55 ppm (12 H, m); 7,00 (1 H, d); 6,90 (1 H, s); 6,20 (1 H, s); 3,65-4,00 (2 H, m); 3,80 (3 H, s); 5 3,75 (3 H, s); 3,45-3,55 (2 H, m); 2,30 (6 H, s).

Beispiel 15:

(S)-5,5-Diphenyl-2-oxo-1,4-dioxan-6-carbonsäurebenzylester

10

Es wurden 38 g (100 mmol) des (S)-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäurebenzylesters mit 9,8 g (130 mmol) der Glycolsäure zusammengegeben und mit 300 mg wasserfreier *para*-Toluolsulfonsäure 20 Minuten unter Vakuum bei 70°C am Rotationsverdampfer gerührt. Der Kolbeninhalt wurde in Dichlormethan aufgenommen, die 15 Säure mit Natriumhydrogensulfat-Lösung abgetrennt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether umkristallisiert und es wurden 21 g (54 mmol) Produkt isoliert.

20

$[\alpha]_D = +283$ bei 20°C in Ethanol

Beispiel 16:

25 (S)-(1,1-Diphenyl-2-hydroxy-2-benzyloxycarbonyl-ethoxy)-essigsäure

Es wurden 14 g (36 mmol) (S)-5,5-Diphenyl-2-oxo-1,4-dioxan-6-carbonsäurebenzylester in 50 ml DMF gelöst und bei Eiskühlung 43 ml 30 1 N NaOH-Lösung zugegeben. Nach zehn Minuten wurde mit 300 ml Wasser verdünnt, mit 43 ml 1 N Salzsäure neutralisiert und mit Ether die wässrige Phase extrahiert. Die Etherphase wurde getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (8,8 g, 21 mmol eines Öls) direkt weiter umgesetzt.

35

Beispiel 17:

(S)-(1,1-Diphenyl-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-2-benzyloxycarbonyl-ethoxy)-essigsäure

40

Es wurden 6,6 g (15 mmol) (S)-(1,1-Diphenyl-2-hydroxy-2-benzyloxycarbonyl-ethoxy)-essigsäure in 75 ml DMF vorgelegt und 1,4 g NaH (30 mmol, 50% Suspension) portionsweise bei Eiskühlung zugegeben. Anschliessend wurden 3,6 g (19,5 mmol) 4,6-Dimethyl-2-methylsulfonpyrimidin zugegeben, eine Viertelstunde gerührt und 45 dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 45 Minuten war die Umsetzung vollständig und die Reaktionslösung wurde auf 500 ml Eiswas-

ser gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen wurden getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit Ether/Hexan verrührt und es konnten 6,4 g Kristalle isoliert werden.

5

Beispiel 18:

(S)-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(3-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure-benzylester

10

Unter Schutzgas wurden bei -10°C 512 mg (1 mmol)

S-(1,1-Diphenyl-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-2-benzyloxy-carbonyl-ethoxy)essigsäure in 20 ml Dichlormethan gelöst und nacheinander 121 mg (1 mmol) N-(3-Methylphenyl)-N-methylamin,

15 92 ml (1 mmol) Ethyldiisopropylamin und 191 mg (1 mmol) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid zugegeben. Nach einer Stunde wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 Stunden gerührt. Anschliessend wurde mit Dichlormethan auf 100 ml verdünnt und mit Zitronensäure und Wasser gewaschen. Die organische
20 Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde zur weiteren Reinigung einer Flashchromatographie unterzogen (Essigester/Cyclohexan 1/1) und es wurden 290 mg Produkt isoliert, welche gleich weiter eingesetzt wurden.

25 Beispiel 19:

(S)-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(3-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

30 In Essigester wurden 260 mg S-2-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl-oxy)-3-(N-methyl-N-(3-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy-3,3-diphenylpropionsäurebenzylester in 50 ml Essigester gelöst und eine Spatelspitz Pd/C zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschliessend wurde das Pd/C
35 abfiltriert und der Essigester abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Ether/Hexan verrührt und es konnten 127 mg Kristalle isoliert werden.

$[\alpha]_D = + 90$ bei 20°C in Ethanol

40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,40-7,00 ppm (14 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,05 (1 H, s), 4,15 (1 H, d), 3,75 (1 H, d), 3,25 (3 H, s), 2,40 (6 H, s), 2,20 (3 H, s).

45 ESI-MS: $M^+ = 525$

Die folgenden Verbindungen wurden analog zu den oben genannten Beispielen hergestellt

Beispiel 20:

5

2-(4-Methyl-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N,N-dibutyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-349)

¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,20 ppm (10 H, m), 6,25 (1 H, s), 6,00 (1 H, s), 4,50 (1 H, d), 4,25 (1 H, d), 3,95 (3 H, s), 3,30 (2 H, dd), 2,95 (2 H, dd), 2,25 (3 H, s), 1,55-1,00 (8 H, m), 0,95 (3 H, tr), 0,80 (3 H, tr).

ESI-MS: M⁺ = 549

15

Beispiel 21:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-109)

20

ESI-MS: M⁺ = 511

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,20 ppm (15 H, m), 6,80 (1 H, s), 6,15 (1 H, s), 4,15 (1 H, d), 3,8 (1 H, d), 3,30 (3 H, s), 2,35 (6 H, s).

25

Beispiel 22:

2-(4-Methyl-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-111)

30

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,20 ppm (15 H, m), 6,30 (1 H, s), 6,00 (1 H, s), 4,20 (1 H, d), 3,80 (3 H, s), 3,75 (1 H, d), 3,25 (3 H, s), 2,30 (3 H, s).

35 ESI-MS: M⁺ = 527

Beispiel 23:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-307)

40

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,10 ppm (14 H, m), 6,60 (1 H, s), 6,05 (1 H, s), 4,75-4,25 (4 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,50-3,25 (1 H, m), 3,00-2,75 (2 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,10 (3 H, s).

45

ESI-MS: M⁺ = 537

Beispiel 24:

2-(4-Methyl-6-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure
5 (I-309)

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,10 ppm (14 H, m), 6,20 (1 H, s), 6,00 (1 H, s), 4,75-4,25 (4 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,40 (1 H, m), 3,00-2,75 (2 H, m), 2,10 (3 H, s).

10

ESI-MS: M⁺ = 553

Beispiel 25:

15 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-ethoxymethylen-N-(2,6-diethylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure
(I-325)

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,10 ppm (13 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,15 (1
20 H, s), 5,10 (1 H, d), 4,90 (1 H, d), 4,00-3,70 (4 H, m),
2,70-2,30 (4 H, m), 2,40 (6 H, s), 1,25 (6 H, m), 1,10 (3 H, tr).

ESI-MS: M⁺ = 611.

25 Beispiel 26:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-isopropyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-271)

30 ¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,10 ppm (15 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 5,10 (1 H, m), 4,00 (1 H, d), 3,60 (1 H, d), 2,30 (6 H, s),
1,10 (6 H, m).

ESI-MS: M⁺ = 539.

35

Beispiel 27:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methoxymethylen-N-(2,6-diisopropylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenyl-pro-
40 pionsäure (I-334)

¹H-NMR (200 MHz): 7,40-7,10 ppm (13 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,15 (1 H, s), 5,10 (1 H, d), 4,90 (1 H, d), 4,10 (1 H, d), 3,75 (1 H, d), 3,50 (3 H, s), 3,30 (1 H, m), 2,9 (1 H, m), 2,30 (6 H, s),
45 1,20 (9 H, m), 0,6 (3 H, d).

ESI-MS: M⁺ = 625.

Beispiel 28:

2-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(N-propyl-N-benzol-sulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-48)

5

ESI-MS: 590 (M+H)⁺

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 7,75-7,85 ppm (2 H, m); 7,20-7,55 (13 H, m); 6,70 (1 H, s); 6,25 (1 H, s); 3,55-3,75 (2 H, m); 3,20-3,50 (2 H, m); 3,00-3,15 (2 H, m); 2,35 (6 H, s); 1,35-1,50 (2 H, m); 0,75 (3 H, tr).

Beispiel 29:

15 2-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(N-butyl-N-benzol-sulfonyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-20)

ESI-MS: 604 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,75-7,85 ppm (2 H, m); 7,20-7,55 (13 H, m); 6,70 (1 H, s); 6,20 (1 H, s); 3,20-3,75 (4 H, m); 3,00-3,15 (2 H, m); 2,35 (6 H, s); 1,35-1,50 (2 H, m); 1,10-1,30 (2 H, m); 0,75 (3 H, tr).

25 Beispiel 30:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(4-methoxyphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-37)

30 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 9,75 ppm (NH), 7,50-7,10 (12 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,80 (2 H, d), 6,10 (1 H, s), 4,25 (1 H, d), 4,10 (1 H, d), 3,75 (3 H, s), 2,25 (6 H, s).

ESI-MS: M⁺ = 527

35

Beispiel 31:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-19)

40

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 9,90 ppm (NH), 7,70-7,20 (14 H, m), 7,10 (1 H, tr), 6,80 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,30 (1 H, d), 4,20 (1 H, d), 2,30 (6 H, s).

45 ESI-MS: M⁺ = 497

Beispiel 32:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(4-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-28)

5

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 9,80 ppm (NH), 7,50-7,20 (12 H, m), 7,10 (2 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 4,25 (1 H, d), 4,05 (1 H, d), 2,30 (6 H, s), 2,20 (3 H, s).

10 ESI-MS: M⁺ = 511

Beispiel 33:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-butyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-190)

15

¹H-NMR (200 MHz): 7,25-7,10 ppm (15 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 4,20 (1 H, d), 3,7 (2 H, m), 2,25 (6 H, s), 1,5-1,1 (4 h, m), 0.8 (3 H, tr).

20

ESI-MS: M⁺ = 553

Beispiel 34:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-oxo-2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

25

ESI-MS: M⁺ = 597

30

Smp.: 145-148°C

Beispiel 35:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-oxo-2-(4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

35

ESI-MS: M⁺ = 565

40

Smp.: 185-187°C

45

Beispiel 36:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(3-methylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

5

¹H-NMR (200 MHz): 9,10 ppm (NH), 7,50-7,25 (12 H, m), 7,10 (1 H, tr), 6,80 (1 H, d), 6,60 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,10 (1 H, d), 3,80 (1 H, d), 2,30 (6 H, s), 2,25 (3 H, s).

10 ESI-MS: M⁺ = 511

Beispiel 37:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-naphth-2-yl-ethyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

15

¹H-NMR (200 MHz): 8,20 ppm (1 H, m), 7,90-7,70 (3 H, m), 7,50-7,15 (14 H, m), 6,60/6,65 (1 H, s, Rotamere), 6,20/6,15 (1 H, s, Rotamere), 4,50 (1 H, d, Rotamere), 4,25 (1 H, d, Rotamere), 3,9 (1 H, m), 3,50-3,20 (3 H, m), 3,05/2,70 (3 H, s, Rotamere) 2,30/2,25 (6 H, s, Rotamere).

20

ESI-MS: M⁺ = 589

25 Beispiel 38:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxyphenyl)-butyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenyl-propionsäure

30 ¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,05 (12 H, m), 6,95-6,60 (3 H, m), 6,05 (1 H, s, Rotamere), 4,50-4,00 (2 H, m, Rotamere), 3,75 (3 H, d, Rotamere), 3,2-2,8 (3 H, m, Rotamere), 2,9 (3 H, s, Rotamere), 2,30 (6 H, s, Rotamere), 1,70-1,50 (2 H, m), 0,70-0,60 (3 H, m, Rotamere).

35

ESI-MS: M⁺ = 597

Beispiel 39:

40 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-isopropyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methyl-butyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

45 ¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,20 (10 H, m), 6,95-6,60 (4 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,40 (2 H, m), 4,05 (1 H, d), 3,85 (7 H, m), 2,5 (3 H, s), 2,3 (6 H, s), 2,30-2,20 (2 H, m), 1,00-0,70 (12 H).

ESI-MS: M^+ = 683

Beispiel 40:

5 (S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-benzyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,30-7,10 ppm (15 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,75-4,20 (4 H, m, Rotamere), 3,00/2,60 (3 H, s, Rotamere), 2,35/2,30 (6 H, s, Rotamere).

ESI-MS: M^+ = 525

Beispiel 41:

15

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(2,6-diethylphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-82)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 8,30 ppm (NH), 7,50-7,00 (13 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,25 (1 H, s), 4,25 (1 H, d), 3,90 (1 H, d), 2,60 (4 H, q), 2,30 (6 H, s), 1,20 (6 H, tr).

ESI-MS: M^+ = 533

25 Beispiel 42:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(4-chlorphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-46)

30 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 10,00 ppm (NH), 7,70 (2 H, d), 7,50-7,10 (12 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,20 (1 H, d), 3,80 (1 H, d), 2,30 (6 H, s).

ESI-MS: M^+ = 531

35

Beispiel 43:

2-(4,6-Diethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

40

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,50-7,10 ppm (15 H, m), 6,80 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 4,20 (1 H, d), 3,30 (1 H, s), 2,70 (4 H, q), 1,20 (6 H, tr).

45 ESI-MS: M^+ = 539

Beispiel 44:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-(3-methoxyphenyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

5

¹H-NMR (200 MHz): 9,80 ppm (NH), 7,50-7,10 (13 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,60 (1 H, dtr), 6,20 (1 H, s), 4,10 (1 H, d), 3,80 (1 H, d), 3,75 (3 H, s), 2,30 (6 H, s).

10 ESI-MS: M⁺ = 527

Beispiel 45:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-benzyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

15

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,10 ppm (15 H, m), 6,75 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,45 (1 H, dd), 4,40 (1 H, dd), 4,10 (1 H, d), 3,90 (1 H, d), 2,40 (6 H, s).

20

ESI-MS: M⁺ = 511

Beispiel 46:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(4-methoxybenzyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

25

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,10 ppm (13 H, m), 6,75 (3 H, m, Rotamere), 6,20 (1 H, s, Rotamere), 4,70-4,00 (4 H, m, Rotamere), 3,75 (3 H, s), 3,00/2,70 (3 H, s, Rotamere), 2,40/2,35 (6 H, s, Rotamere).

30

ESI-MS: M⁺ = 555

35 Beispiel 47:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-ethyl-N-benzyl-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,20 ppm (15 H, m), 6,70 (1 H, s), 6,20 (1 H, s, Rotamere), 4,75-4,10 (4 H, m, Rotamere), 3,70/3,30/3,00 (2 H, m, Rotamere), 2,35/2,30 (6 H, s, Rotamere), 1,10/1,00 (3 H, tr, Rotamere).

45 ESI-MS: M⁺ = 539

Beispiel 48:

(S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2,6-dichlorbenzyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

5 ESI-MS: M⁺ = 593

Smp.: 105-110°C

Beispiel 49:

10

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-phenylethyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,20 ppm (14 H, m), 6,75 (1 H, m), 6,70 (1 H, s, Rotamere), 6,15/6,10 (1 H, s, Rotamere), 4,50-4,00 (2 H, d, Rotamere), 3,70 (1 H, m), 3,50 (1 H, m), 3,20/2,70 (5 H, m, Rotamere), 2,35/2,30 (6 H, s, Rotamere).

ESI-MS: M⁺ = 539

20

Beispiel 50:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-carbamoyl-methoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

25

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,25 ppm (10 H, m), 6,80-6,70 (3 H, m), 6,35 (1 H, m), 4,50-4,00 (2 H, m, Rotamere), 3,75 (3 H, s, Rotamere), 3,50-2,70 (5 H, m, Rotamere), 2,30/2,25 (6 H, s, Rotamere).

30

ESI-MS: M⁺ = 599

Beispiel 51:

35 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxybenzoyl-N-methyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-78)

¹H-NMR (200 MHz): 7,30-7,00 ppm (10 H, m), 7,00-6,80 (3 H, m), 6,60 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 3,90 (6 H, s), 3,90-3,50 (4 H, m),
40 3,10 (3 H, s), 2,30 (6 H, s).

ESI-MS: M⁺ = 585

45

Beispiel 52:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2,6-dimethoxybenzoyl-N-methyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-88)

5

¹H-NMR (200 MHz): 7,50-7,00 ppm (10 H, m), 6,70-6,40 (4 H, m), 6,30/6,20 (1 H, s, Rotamere), 4,10-3,30 (4 H, m), 3,80/3,75/3,65/3,60 (6 H, s, Rotamere), 3,10/2,80 (3 H, s), 2,35/2,30 (6 H, s).

10

ESI-MS: M⁺ = 585

Beispiel 53:

15 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dichlorbenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-115)

ESI-MS: 580 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 12,0-13,0 ppm (1 H, br); 8,80 (1 H, t); 7,15-7,65 (13 H, m); 6,95 (1 H, s); 6,20 (1 H, s); 3,85 (1 H, m); 3,65-3,80 (1 H, m); 3,45-3,60 (2 H, m); 2,30 (6 H, s).

Beispiel 54:

25

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2,6-dimethoxybenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-122)

ESI-MS: 572 (M+H)⁺

30

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 7,45-7,55 ppm (2 H, m); 7,20-7,40 (10 H, m); 6,65 (1 H, s); 6,55 (1 H, d); 6,35 (1 H, t); 6,25 (1 H, s); 3,60-3,90 (4 H, m); 3,80 (6 H, s); 2,35 (6 H, s).

35 Beispiel 55:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2,4,6-trimethylbenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-169)

40 ESI-MS: 554 (M+H)⁺

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 7,15-7,55 ppm (10 H, m); 6,90 (1 H, s); 6,80 (1 H, s); 6,70 (1 H, s); 6,60 (1 H, tr); 6,25 (1 H, s); 3,60-3,80 (2 H, m); 2,30 (6 H, s); 2,20 (6 H, s); 2,15 (3 H, s).

45

Beispiel 56:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2,3-dimethylbenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-190)

5

ESI-MS: 540 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 8,30 ppm (1 H, t); 7,10-7,55 ppm (13 H, m); 6,95 (1 H, s); 6,15 (1 H, s); 3,85-4,00 (1 H, m); 3,65-3,80
10 (1 H, m); 3,45-3,60 (2 H, m); 2,35 (6 H, s); 2,30 (3 H, s); 2,25 (3 H, s) ..

Beispiel 57:

15 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,5-dichlorbenzoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-205)

ESI-MS: 580 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 12,4-13,0 ppm (1 H, br); 8,80 (1 H, tr); 7,80 (2 H, m); 7,75 (1 H, m); 7,10-7,45 (10 H, m); 6,90 (1 H, s); 6,15 (1 H, s); 3,80-4,00 (1 H, m); 3,60-3,80 (1 H, m); 3,45-3,60 (2 H, m); 2,30 (6 H, s).

25 Beispiel 58:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(1-naphthoyl-amino)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (II-210)

30 ESI-MS: 562 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 12,4-13,0 ppm (1 H, br); 8,70 (1 H, tr); 8,20-8,30 (1 H, m); 7,85-8,80 (2 H, m); 7,10-7,60 (14 H, m); 6,90 (1 H, s); 6,15 (1 H, s); 3,80-4,00 (1 H, m); 3,65-3,80 (1 H, m);
35 3,50-3,60 (2 H, m); 2,30 (3 H, s).

Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben lassen sich die Verbindungen in der Tabelle I herstellen.

40

45

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-16	COOH	Phenyl	Butyl-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-17	COOH	4-F-Phenyl	Butyl-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-18	COOH	Phenyl	Butyl-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-19	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-20	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-21	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-22	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-23	COOH	4-F-Phenyl	Phenyl-HN	Me	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-24	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-25	COOH	Phenyl	Phenyl-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-26	COOH	4-F-Phenyl	Phenyl-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-27	COOH	4-F-Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-28	COOH	Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-29	COOH	Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-30	COOH	Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-31	COOMe	Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-32	COOH	Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-33	COOH	Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-34	COOH	Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-35	COOH	Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-36	COOH	4-F-Phenyl	(4-Methylphenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-37	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-38	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-39	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-40	COOH	4-F-Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-41	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-42	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-43	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-44	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-45	COOH	Phenyl	(4-Methoxyphenyl)-HN	Ethyl	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-46	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-47	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-48	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-49	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-50	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-51	COOMe	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-52	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-53	COOH	Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-54	COOH	4-F-Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-55	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-56	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-57	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-58	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-59	COOH	4-F-Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-60	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-61	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-62	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-63	COOH	Phenyl	(3,4-Dichlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-64	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-65	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-66	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-67	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-68	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-69	COOH	4-F-Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-70	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-71	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-72	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-73	COOH	Phenyl	(3,4-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-74	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	Me	Me	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-75	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-76	COOH	4-F-Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-77	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-78	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-79	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-80	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-81	COOH	Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	S
I-82	COOMe	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-83	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-84	COOH	4-F-Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-85	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-86	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-87	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-88	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	Et	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-89	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-90	COOH	Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-91	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-92	COOH	4-F-Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-93	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-94	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-95	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	Et	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-96	COOMe	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-97	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-98	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-99	COOH	Phenyl	(2,6-Diisopropylphenyl)-HN	Me	Me	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-100	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-101	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-102	COOH	4-F-Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-103	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-104	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	Butyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-105	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-106	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-107	COOH	4-F-Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-108	COOH	Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-109	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-110	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-111	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-112	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-113	COOH	4-F-Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-114	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-115	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-116	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-117	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-118	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-119	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-120	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	S
I-121	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-122	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-123	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-124	COOMe	4-F-Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-125	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-126	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Methyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-127	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-128	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-129	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-130	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-131	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-132	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-133	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-134	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-135	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-136	COOMe	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-137	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	Butyl	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-138	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-139	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-140	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-141	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-142	COOMe	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-143	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-144	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-145	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-146	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-147	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
I-148	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-149	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-150	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-151	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	Me	Me	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-152	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-153	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-154	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-155	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-156	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-157	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-158	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-159	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-160	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-161	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-162	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-163	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
I-164	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-165	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-166	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-167	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-168	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	S
I-169	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-170	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-171	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O

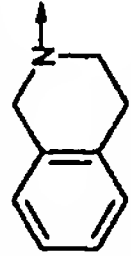
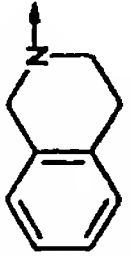
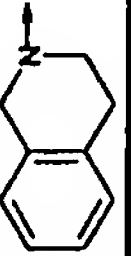
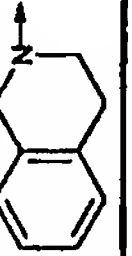
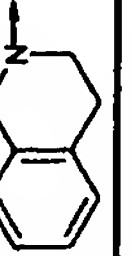
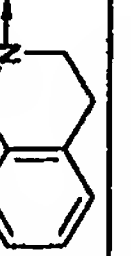
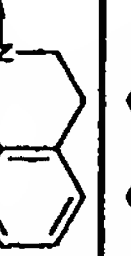
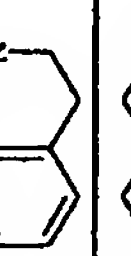
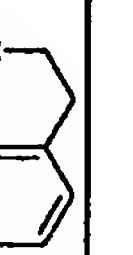
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-172	COOMe	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
I-173	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-174	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-175	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-176	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	Ethyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-177	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-178	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-179	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-180	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-181	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-182	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-183	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-184	COOMe	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-185	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-186	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-187	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-188	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-189	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Me)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-190	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-191	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-192	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-193	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-194	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	S
I-195	COOH	4-F-Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-196	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-197	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	Me	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O

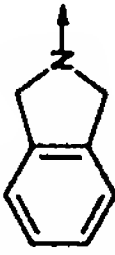

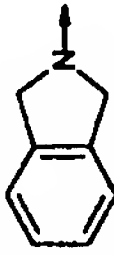



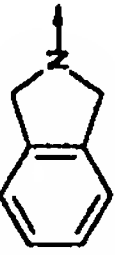


Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-198	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-199	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-200	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	Me	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-201	COOMe	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-202	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-203	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-204	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-205	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-206	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-207	COOH	Phenyl	(N-4-Methylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-208	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-209	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-210	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-211	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-212	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	Me	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-213	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-214	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-215	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-216	COOH	Phenyl	(N-4-Methoxyphenyl-N-Butyl)-N	Bu	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-217	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-218	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	Propyl	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-219	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-220	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-221	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-222	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-223	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O

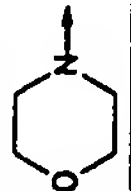
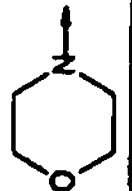
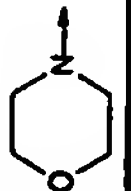
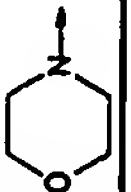
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-224	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-225	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-226	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-227	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-228	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-229	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-230	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-231	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-232	COOMe	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-233	COOH	4-F-Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-234	COOH	Phenyl	(N-3,4-Dichlorophenyl-N-Butyl)-N	Propyl	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-235	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-236	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-237	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
I-238	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-239	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-240	COOH	4-F-Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-241	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-242	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-243	COOH	Phenyl	(N-4-Chlorophenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-244	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-245	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	Butyl	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-246	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-247	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-248	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-249	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	Butyl	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O

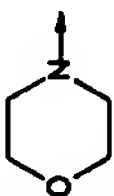
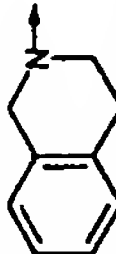
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-250	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-251	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-252	COOH	Phenyl	(N-2,6-Dimethoxyphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-253	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-254	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-255	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
I-256	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-257	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-258	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	Ethyl	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-259	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-260	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-261	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-262	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
I-263	COOMe	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-264	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-265	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-266	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-267	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	S
I-268	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-269	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-270	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Butyl)-N	Butyl	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-271	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-272	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-273	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-274	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-275	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-276	COOH	4-F-Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-277	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-278	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-279	COOH	Phenyl	(N-Phenyl-N-Isopropyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-280	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-281	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-282	COOH	4-F-Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-283	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-284	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	Propyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-285	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-286	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-287	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-288	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	Me	Me	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-289	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-290	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-291	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-292	COOH	4-F-Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-293	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-294	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-295	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	Me	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-296	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-297	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-298	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-299	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-300	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	OMe	Me	CH	N	N	S
I-301	COOH	4-F-Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-302	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-303	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	Propyl	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-304	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-305	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-306	COOH	Phenyl	(-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	S
I-307	COOH	Phenyl		H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-308	COOH	Phenyl		H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-309	COOH	Phenyl		H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-310	COOH	Phenyl		H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-311	COOH	4-F-Phenyl		H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-312	COOH	Phenyl		Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-313	COOH	Phenyl		H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-314	COOH	Phenyl		H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-315	COOH	Phenyl		H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-316	COOH	Phenyl		H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-317	COOH	4-F-Phenyl		H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-318	COOH	Phenyl		H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-319	COOH	Phenyl		Ethyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-320	COOH	Phenyl		H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-321	COOH	Phenyl		H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-322	COOH	Phenyl		H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-323	COOH	Phenyl		H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-324	COOH	Phenyl		H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-325	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-326	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-327	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-328	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-329	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-330	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-331	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
I-332	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-333	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diethylphenyl-N-Ethoxymethyl)-N	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-334	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-335	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-336	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
I-337	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S
I-338	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
I-339	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-340	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-341	COOH	Phenyl	(N-2,6-Diisopropylphenyl-N-Methoxymethyl)-N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-342	COOH	Phenyl		H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-343	COOH	Phenyl		H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-344	COOH	Phenyl		H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-345	COOH	Phenyl		H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-346	COOH	Phenyl		H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-347	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
I-348	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	Me	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-349	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-350	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	Butyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-351	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-352	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-353	COOH	Phenyl	Bu ₂ N	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-354	COOH	4-F-Phenyl	Bu ₂ N	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-355	COOH	Phenyl, 4 Cl-Phenyl	Me ₂ N	Me	Me	Me	Me	CH	N	N	O
I-356	COOH	4-Cl-Phenyl, 4-F-Phenyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-357	COOH	4-F-Phenyl, Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-358	COOH	4-Me-Phenyl, Naphthyl	(N-Phenyl-N-Me)-N	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
I-359	COOMe	2-F-Phenyl, Phenyl	(4-Chlorophenyl)-HN	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-360	COOH	2-F-Phenyl, 4-Me-Phenyl	(2,6-Dimethoxyphenyl)-HN	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-361	COOH	Naphthyl, Phenyl	(2,6-Diethylphenyl)-HN	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
I-362	COOH	Phenyl, 4 Cl-Phenyl		H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S

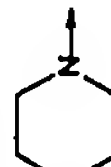
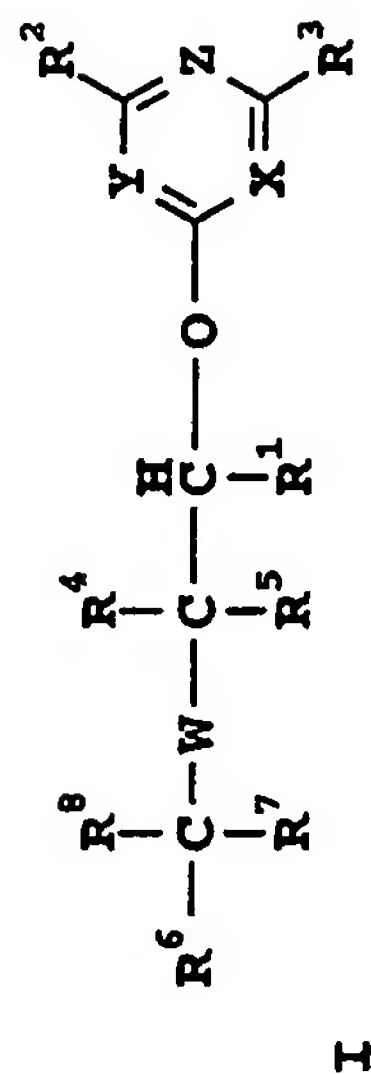
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ²²	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-363	COOH	4-Cl-Phenyl, 4-F-Phenyl		H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-364	COOH	Naphthyl, Naphthyl	Me ₂ N	Me	Me	Me	Me	CH	N	N	O
I-365	COOH	Naphthyl, Naphthyl	Phenyl-HN	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
I-366	COOH	4-F-Phenyl, 4 Cl Phenyl	(N-Butyl-N-Me)-N	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
I-367	COOH	4-F-Phenyl, Phenyl	Bu ₂ N	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Tabelle II



Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-1	COOH	Phenyl	(N-(2-OMe-PhenylCO)-N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-2	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-3	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CF	N	N	O
II-4	COOMe	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-5	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-6	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-7	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
II-8	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-9	COOH	Phenyl, 4 Cl Phenyl	(MeCO-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	Me	Me	CH	N	N	O
II-10	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-11	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Propyl)-N-CH ₂ -	Me	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-12	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-13	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	Butyl	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-14	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-15	COOH	4-Cl-Phenyl, 4-F-Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-16	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-17	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-18	COOH	4-F-Phenyl	(N-(4-OMe-PhenylCO)-N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
II-19	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-PhenylCO)-N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-20	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-21	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-22	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-23	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-24	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-25	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-26	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-27	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-28	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-29	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	N	CH	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-30	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CF	N	N	O
II-31	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-32	COOH	Phenyl	Phenyl-CH ₂ -O-CO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-33	COOH	4-F-Phenyl, Phenyl	(N-(3-OMe-PhenylCO)-N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-34	COOMe	Phenyl	2,6-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-35	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-36	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-37	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-38	COOH	Phenyl	2,5-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-39	COOH	4-F-Phenyl	2,4-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH(Me)-	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-40	COOH	Phenyl	2,3-Di-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CF	N	N	O
II-41	COOH	Phenyl	2,3-Di-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-42	COOH	4-Me-Phenyl, Naphthyl	(N-PhenylCO-N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-43	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-44	COOH	4-F-Phenyl	3,5-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-45	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-46	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	S
II-47	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-48	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-49	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-50	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Ethyl	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-51	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-52	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	CH	N	N	O
II-53	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH(Me)-	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-54	COOH	Phenyl	(N-PhenylSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ F	Me	CH	N	N	S
II-55	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-56	COOMe	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-57	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-58	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-59	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-60	COOH	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-61	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-62	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-63	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-64	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	H	Me	C-Me	N	N	O
II-65	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-66	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-67	COOMe	2-F-Phenyl, Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-68	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	N	CH	N	O
II-69	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-70	COOH	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-71	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-72	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-73	COOH	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-74	COOH	Phenyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	CH	N	N	O
II-75	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-76	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3,4-Di-Cl-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-77	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-78	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-79	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-80	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-81	COOH	Phenyl	PhenylSO ₂ -HN-CH(Benzyl)-	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-82	COOH	Phenyl	PhenylSO ₂ -HN-CH ₂ -	Me	Me	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-83	COOH	2-F-Phenyl, 4-Me-Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-84	COOH	Phenyl	PhenylSO ₂ -HN-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-85	COOH	4-F-Phenyl	PhenylSO ₂ -HN-CH ₂ -	H	H	H	OMe	C-OMe	N	N	O
II-86	COOH	Phenyl	PhenylSO ₂ -HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-87	COOH	Phenyl	(N-ButylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-88	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-89	COOH	Phenyl	(N-ButylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-90	COOH	Phenyl	(N-ButylSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-91	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	S
II-92	COOMe	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-93	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH(iso-Propyl)-	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-94	COOH	4-F-Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-95	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	H	Me	CH	N	N	O
II-96	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-97	COOH	Naphthyl, Phenyl	2,3-Di-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-98	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-99	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Et	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-100	COOH	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-101	Tetrazol	Phenyl	(N-MeSO ₂ -N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-102	COOH	Phenyl	(N-ButylSO ₂ -N-Propyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-103	COOH	4-F-Phenyl	(N-PhenylCO-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-104	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-105	COOH	Phenyl	(N-(4-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CF	N	N	O
II-106	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-(4-OMe-3-Me-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-107	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Et	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-108	COOMe	Phenyl	(N-(2-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	S
II-109	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-110	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	S
II-111	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-112	COOH	Phenyl	(N-(3-H ₂ NCOCH ₂ -PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-113	COOH	Phenyl	(N-(3-H ₂ NCOCH ₂ -PhenylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-114	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3-H ₂ NCOCH ₂ -4-Me-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-115	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-116	COOH	Phenyl	(N-(3-H ₂ NCOCH ₂ -4-Me-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	C-Me	N	N	O
II-117	COOH	Phenyl	(N-(3-HOOCCH ₂ -4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Butyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-118	COOH	Phenyl	Me-CH=CH-CO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-119	COOH	Phenyl	(N-(3-HOOCCH ₂ -4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	S
II-120	COOH	Phenyl	(N-(3-HOOCCH ₂ -4-Cl-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-121	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3-HOOCCH ₂ -4-Cl-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-122	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-123	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ -4-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-124	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ -4-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-125	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ -4-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-126	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-127	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	Ethyl	H	H	OMe	CH	N	N	O
II-128	COOH	4-F-Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-129	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-(4-OMe-3-Me-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-130	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	S
II-131	COOH	Naphthyl, Naphthyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	Me	Me	CH	N	N	O
II-132	COOH	Phenyl	3-HOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	Ethyl	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-133	COOH	Phenyl	3-MeOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-134	COOH	Phenyl	3-MeOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-135	COOH	Phenyl	3-MeOOCCH ₂ O-4-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-136	COOH	Phenyl	Me-CH=CH-CO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-137	COOH	Phenyl	4-MeOOCCH ₂ O-3-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-138	COOH	Phenyl	4-MeOOCCH ₂ O-3-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	S
II-139	COOH	Phenyl	4-MeOOCCH ₂ O-3-OMe-PhenylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	Ethyl	Me	N	CH	N	O
II-140	COOH	Phenyl	(N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Butyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-141	COOH	Phenyl	(N-EthylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-142	COOH	Phenyl	(N-(3-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Pro- pyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-143	COOMe	4-F-Phenyl	(N-(2-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Pro- pyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-144	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phe- nyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-145	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phe- nyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-146	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-147	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-148	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-149	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-150	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-151	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-(4-Cl-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-152	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-153	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-154	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-155	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-156	COOMe	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-157	COOH	Phenyl	Iso-PropylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-158	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	Butyl	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-159	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-160	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	CMe	N	N	O
II-161	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-Benzyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-162	COOH	4-F-Phenyl	(N-MeCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-163	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-164	COOH	Naphthyl, Naphthyl	(N-(3-Cl-4-Me-PhenylSO ₂)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S
II-165	COOMe	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-166	COOH	4-F-Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-167	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-168	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-169	COOH	Phenyl	2,4,6-Tri-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-170	COOH	Phenyl	(N-(2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CO)-N-Ethyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-171	COOH	Phenyl	(N-(2-Me-3-Cl-4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	Me	CH	N	N	O
II-172	COOH	Phenyl	(N-(3-Me-2-Cl-4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	H	Me	C-Me	N	N	O
II-173	COOH	Phenyl	(N-(3-Me-4-Cl-5-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-174	COOH	Phenyl	(N-(3-Me-4-Cl-5-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-175	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3,5-Di-Me-4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	Me	Me	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-176	COOH	Phenyl	(N-(3,5-Di-Me-4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-177	COOH	Phenyl	(N-(3,5-Di-Me-4-OMe-Phe-nylCO)-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-178	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	Ethyl	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-179	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-180	COOH	Phenyl	(N-(4-OMe-PhenylCO)-N-MeOButyl)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-181	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3-OMe-PhenylCO)-N-MeOethyl)-N-CH ₂ -	Ethyl	H	H	OMe	CH	N	N	O
II-182	COOH	4-F-Phenyl, 4 Cl Phenyl	(N-PhenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-183	COOH	Phenyl	(N-(2-OMe-PhenylCO)-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-184	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-Phenyl)-N-CH ₂ -	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-185	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phe-nylCO)-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-186	COOH	4-F-Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-MeOE-thyl)-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-187	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-PhenylCO)-N-MeOBu-tyl)-N-CH ₂ -	Me	Me	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-188	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phe-nylCO)-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-189	COOH	Phenyl	(N-(3,4-Di-OMe-Phe-nylCO)-N-MeOMe)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
II-190	COOH	Phenyl	2,3-Di-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-191	COOH	4-F-Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-192	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	Me	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-193	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-194	COOH	4-F-Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
II-195	COOH	4-F-Phenyl	PropylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-196	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(3-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
II-197	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(2-OMe-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-198	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(3-Me-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-199	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-Me-Phenyl-CH ₂))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-200	COOH	Phenyl	(N-EthylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ²	R ³	Z	X	Y	W
II-201	COOMe	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	S
II-202	COOH	4-F-Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-203	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-204	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	H	OMe	C-Me	N	N	O
II-205	COOH	Phenyl	3,5-Di-Cl-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-206	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(3-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	Ethyl	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-207	COOH	Phenyl	MeCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-208	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(2-OMe-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-209	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(3-Me-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	O
II-210	COOH	Phenyl	Naphthyl-1-CO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-211	COOH	Phenyl	(N-PhenylCO-N-(4-Me-Phenyl))-N-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-212	COOH	Phenyl	CyclohexylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-213	COOH	Phenyl	(N-2,6-DiethylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-214	COOH	4-F-Phenyl	(N-2,6-DiisopropylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-215	COOH	Phenyl	(N-2,6-DiisopropylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	OMe	CH	N	N	O
II-216	COOH	Phenyl	(N-MeCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-217	COOH	Phenyl	(N-2,6-DiethylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	OMe	Me	CH	N	N	O
II-218	COOH	4-F-Phenyl, Phenyl	2,4,6-Tri-Me-PhenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O
II-219	COOMe	Phenyl	(N-2,6-DiethylphenylCO-N-Me)-N-CH ₂ -	H	H	CH ₂ OH	Me	CH	N	N	O
II-220	COOH	Phenyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-221	COOH	Phenyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	Me	Me	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	N	N	O
II-222	COOH	4-F-Phenyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Ethyl	Ethyl	CH	N	N	S
II-223	COOH	Phenyl	2,6-DiethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	CF ₃	Me	CH	N	N	O
II-224	COOH	Phenyl	2,6-DimethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
II-225	COOH	Phenyl	2,6-DimethylphenylCO-HN-CH ₂ -	H	H	Me	Me	CH	N	N	O

Beispiel 59:

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfol-
5 gend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

10
Rezeptorbindungsdaten (K_i-Werte)

Verbindung	ET _A [nM/l]	ET _B [nM/l]
15 I-109	0,4	142
I-111	0,3	109
I-347	3,8	155
I-349	3,0	142
20 I-307	1,6	10
I-309	1	12

25

30

35

40

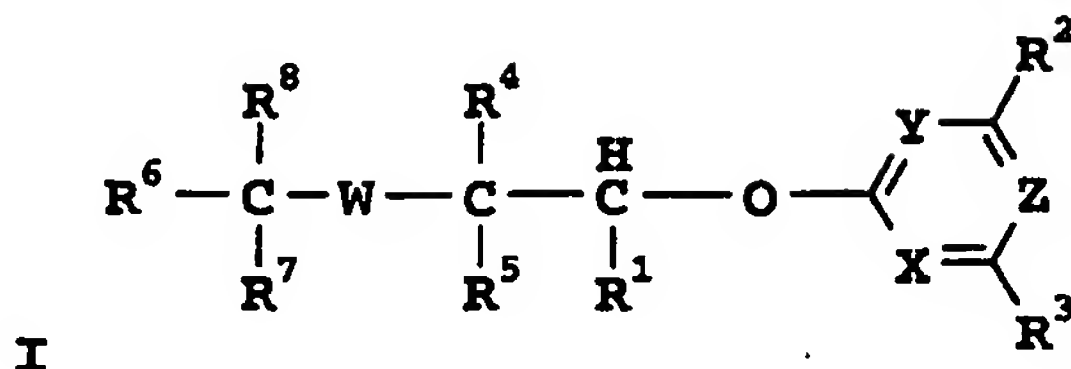
45

Patentansprüche

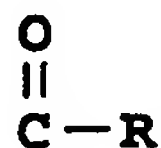
1. Carbonsäurederivate der Formel I

5

10

wobei R¹ Tetrazol oder eine Gruppe

15



in der R folgende Bedeutung hat:

20

a) ein Rest OR⁹, worin R⁹ bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls oder ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion;

25

C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl,CH₂-Phenyl gegebenenfalls substituiert,

30

C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe gegebenenfalls substituiert oder

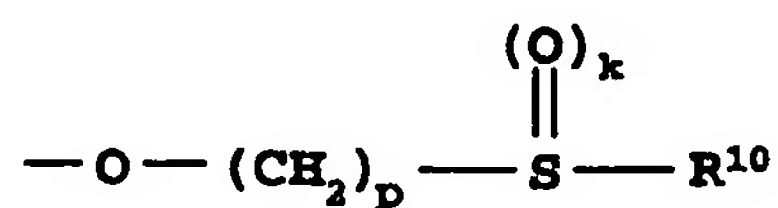
Phenyl gegebenenfalls substituiert.

35

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat.

c) eine Gruppe

40



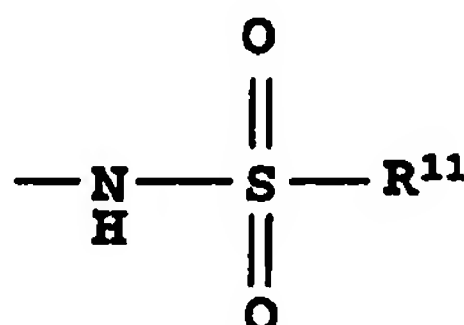
45

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen kann und R¹⁰ für

5 C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht.

d) ein Rest

10



15

worin R¹¹ bedeutet:

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest tragen können;

20

Phenyl, gegebenenfalls substituiert.

R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl),
N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl,
25 C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, oder CR² ist mit
CR¹² wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen
Ring verknüpft;

30 X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹², worin R¹² Wasserstoff, Halogen oder
35 C₁-C₄-Alkyl bedeutet oder CR¹² zusammen mit CR² oder CR³
einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring
bildet, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und wo-
rin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sau-
erstoff, Schwefel, -NH oder -N(C₁-C₄-Alkyl), ersetzt sein
40 können;

R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl),
N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl,
C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
45 C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio; oder CR³ ist mit CR¹²

wie unter Z angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

5

Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder

10

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind,

C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert;

15

R⁶ eine Gruppe

20



wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

25

Wasserstoff mit der Maßgabe, daß R¹³ und R¹⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sein dürfen,

30

C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Alkenyl, C₃-C₈-Alkynyl, Benzyl, Phenyl, Naphthyl, jeweils gegebenenfalls substituiert,

35

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, gegebenenfalls substituierte C₃-C₇-Alkylenkette, in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein kann,

40

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, gegebenenfalls substituierte C₃-C₇-Alkylenkette oder C₃-C₇-Alkenylenkette, an die ein gegebenenfalls substituierter Phenylring annelliert ist;

R⁷ und R⁸ (die gleich oder verschieden sein können):
Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl;

45

R¹⁸ Wasserstoff;

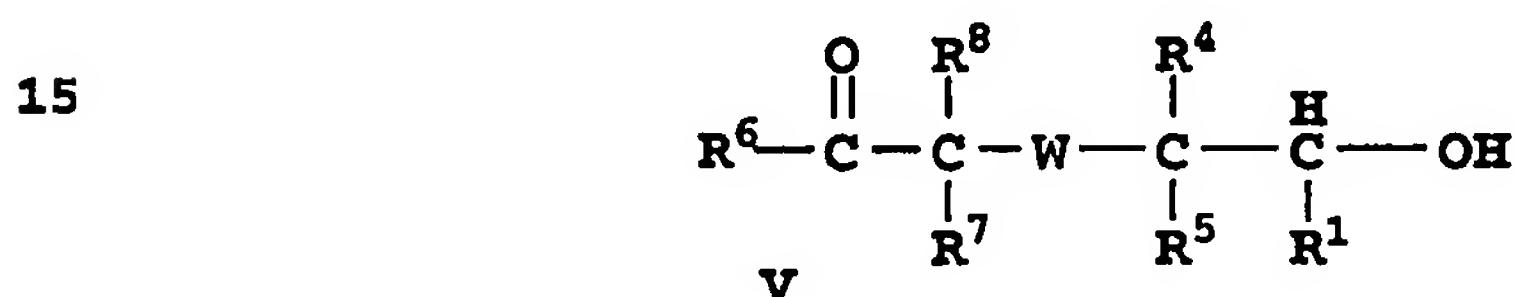
C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkynyl, Phenyl, Naphthyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können;

- 5 R¹⁹ C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₂-C₈-Alkenylcarbonyl, C₂-C₈-Alkynylcarbonyl, Benzyloxycarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl oder Naphthylcarbonyl wobei die genannten Reste gegebenenfalls substituiert sein können;
- 10 C₁-C₈-Alkylsulfonyl, C₃-C₈-Alkenylsulfonyl oder C₃-C₈-Alkynylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder Naphthylsulfonyl jeweils gegebenenfalls substituiert; C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl;
- 15 R²⁰ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl gegebenenfalls substituiert.
- R²¹ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl.
- W Schwefel oder Sauerstoff.
- 20 bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Salze und die enantiomerenreinen sowie diastereomerenreinen Formen.
2. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens ein Carbonsäurederivat I gemäß Anspruch 1.
- 25 3. Verwendung der Carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.
- 30 4. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 als Endothelin-Rezeptorantagonisten.
- 35 5. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.
- 40 6. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Endothelin zur Entstehung und/oder Progression beiträgt.
- 45 7. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akutem/chronischen Nieren-

versagen, zerebraler Ischämie, benigne Prostatahyperplasie und Prostatakrebs.

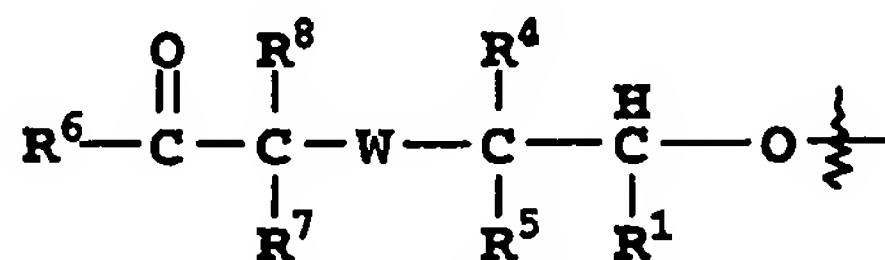
8. Kombinationen aus Carbonsäurederivaten der Formel I gemäß Anspruch 1 und einem oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems wie Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern, β -Blockern, Diuretika, Calciumantagonisten und VEGF-blockierenden Substanzen.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel V



- 20 worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, als Ausgangsmaterial zur Synthese von Endothelin-Rezeptorantagonisten.

10. Ein strukturelles Fragment der Formel
- 25



30

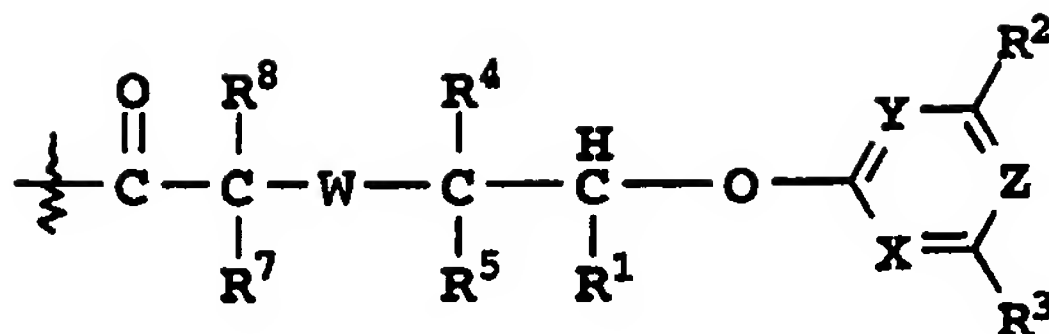
worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

- 35 11. Verwendung eines strukturellen Fragments gemäß Anspruch 10 als struktureller Bestandteil eines Endothelin-Rezeptorantagonisten

12. Endothelin-Rezeptorantagonist, bestehend aus einem strukturellen Fragment der Formel
- 40

45

5

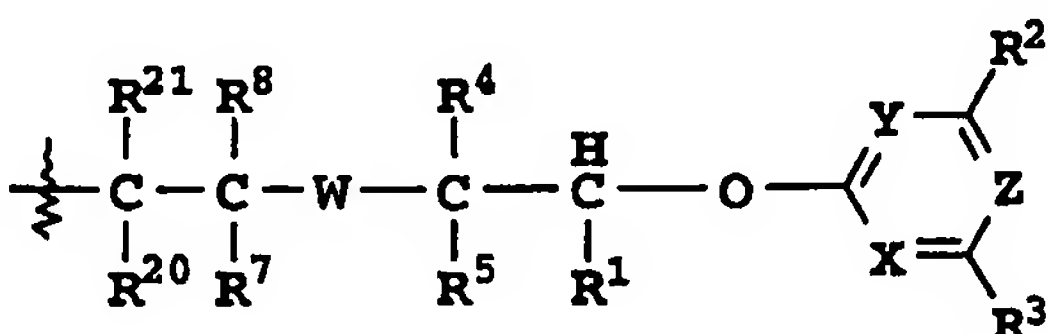


10 worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, kovalent verknüpft mit einer Gruppe, die ein Molekulargewicht von mindestens 30 aufweist.

13. Endothelin-Rezeptorantagonist, bestehend aus einem strukturellen Fragment der Formel

15

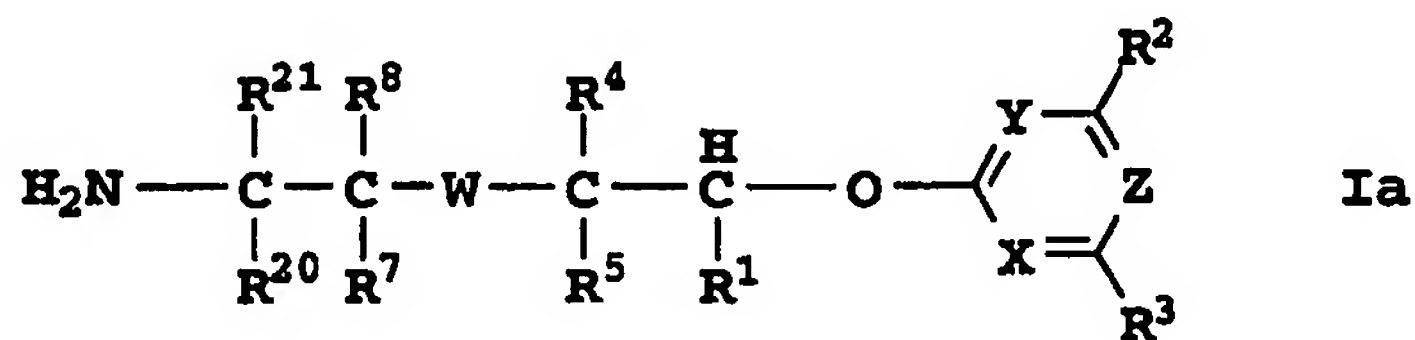
20



25 worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R²⁰, R²¹, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, über ein N-Atom kovalent verknüpft mit einer Gruppe, die ein Molekulargewicht von mindestens 58 aufweist.

14. Verbindungen der Formel Ia

30



35

worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R²⁰, R²¹, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

40

45

US 6,509,341 B1

Jan 21, 03

49

US Patent, it are noted

Reference cite listed